

Büyük AVM'lerin Tedavisinde Embolizasyon ve Gamma-Knife Tedavisinin Birlikte Kullanılması

Combination of Embolization and Gamma-Knife Radiosurgery in the Treatment of Large Arteriovenous Malformations

TÜRKER KILIÇ, SELÇUK PEKER, DENİZ KONYA,
FEYYAZ BALTACIOĞLU, SARUHAN ÇEKİRGE, M. NECMETTİN PAMİR

Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroşirürji (TK, SP, DK, MNP)
Hacettepe Üniversitesi (SÇ)
Marmara Üniversitesi Radyoloji (FB) Anabilim Dalları, İstanbul

Geliş Tarihi: 08.03.2002 ⇒ Kabul Tarihi: 26.03.2002

Özet: Arteriovenöz Malformasyon (AVM) tedavisinde nidus çapı 4 cm'den az olan (bu AVM'lerin büyük çoğunluğu Spetzler-Martin Evre III ve altıdır) grupta tedavi nispeten standardize edilebilmiştir. AVM'nin lokalizasyonuna göre farklar olmakla birlikte mikrocerrahinin, Gamma-Knife Işın Cerrahisinin (GKRS) ve embolizasyonun tedavi sonuçları yüzgüldürücüdür. AVM tedavisinde günümüzde esas sorunlu grup nidus çapı 40 mm'den fazla olanlardır. Bu grup AVM'ler Spetzler-Martin Evre IV ve V'in büyük bölümünü oluşturmaktadırlar. Büyük AVM'lerde tedavi seçeneklerinden biri embolizasyon ve sonrasında Gamma-Knife Işın Cerrahisinin birlikte kullanılmasıdır. Bu prospektif çalışmada Marmara Üniversitesi Nöroşirürji Anabilim Dalı'nda embolizasyondan sonra Gamma-Knife ile tedavi edilmiş 89 AVM olgusunun tedavi sonuçları sunulmuş ve irdelenmiştir.

Yöntemler: Toplam 89 hastadan iki yıllık anjiyografi kontrolü bulunan 31 olgunun 30'unda (%97) AVM nidus boyutlarında değişiklik görülmüştür. AVM nidus boyutunda görülen değişiklik görülen 30 olgunun 24'ünde (%78) tam kapanma, 6'sındaysa (%19) nidus hacminde %50-80 küçülme saptanmıştır. İki yıllık kontrolü bulunan olgulardan 1'inde (%3) AVM nidus boyutunda değişiklik görülmemiştir.

Abstract: Treatment guidelines have been formed for arteriovenous malformations (AVM) less than 4 cm in size. Most of these are Spetzler Martin grade III or less. Microsurgical, radiosurgical and endovascular modalities all provide satisfying results, with minimal differences in surgical outcome according to the localization of the vascular malformation. However AVM's with a nidus diameter larger than 4 cm's pose difficulties in treatment. This group mostly consists of Spetzler Martin grade IV and V. One therapeutic alternative in this group is to use a multimodality approach utilizing radiosurgery after endovascular approaches. This prospective study aims to discuss the treatment results of 89 AVM cases treated with Gamma-Knife radiosurgery after embolization.

Methods: 31 of 89 patients have a 2 year angiographical follow-up and 30(97%) of these have a change in nidus size. 24 of these (78%) were total obliteration, 6 (19%) were 50-80% decrease in nidus size. 1(3%) of patients who have more than two year follow up does not have a change in nidus diameter.

Results: 1 (1.1%) of patients with combined therapy within 1 year after the Gamma-Knife radiosurgery. 3 (1%)

Sonuç: Embolizasyon sonrası GK uygulanan olgular içerisinde 1 olgu (%1.1) Gamma-Knife tedavisi sonrası 1. yılı dolmadan intraserebral hemoraji sonrası kaybedilmiştir. Tüm AVM'ler içerisinde 3 olgu (%1) GK sonrası 1. yılları dolmadan intraserebral hemoraji sonrası kaybedilmiştir. Embolizasyon sonrası GK uygulanan hastalarda Gamma-Knife tedavisine bağlı kalıcı morbiditeye rastlanmamıştır.

Sunulan veriler, günümüzde sorunlu grubu oluşturan nidusu 40 mm'den büyük AVM'lerin tedavisinde embolizasyon ve sonrasında Gamma-Knife uygulanması seçeneğinin ilk planda düşünülmesi gereken tedavi alternafi olması gereğini desteklemektedir.

Anahtar Sözcükler: Arteriovenöz Malformasyon, Gamma-Knife, Radyocerrahi, embolizasyon

of AVM's treated with Gamma-Knife radiosurgery suffered fatal intracerebral hemorrhage within 1 year after treatment. Patients treated with combined endovascular and Gamma-Knife treatment suffered no permanent morbidity attributable to the treatment.

These results provide data in favor of management of large AVM's by combination treatment of embolization and gamma-knife radiosurgery.

Key Words: Arteriovenous Malformation, Gamma-Knife, Radiosurgery, Embolization

GİRİŞ

Serebral Arteriovenöz Malformasyonlar (AVM), tedavilerinde birden fazla yöntemin kullanıldığı, tedavi algoritmalarının bir ekip tarafından yönetilmesi gereken, bireye göre karar vermenin zorunlu olduğu bir hastalık grubudur. Hastalığın doğal seyirinden daha iyi bir yaşam kalitesi ve uzun yaşam süresi sağlayabilmek ilk amaçtır. Esas amaç ise hastaya, günümüz nöroşirürjisi olanaklarını ve bunların kombinasyonlarını kullanarak olası en uygun tedaviyi sunabilmektir. AVM tedavisinde nidus çapı 4 cm'den az olan (bu AVM'lerin büyük çoğunluğu Spetzler Evre III ve altıdır) grupta tedavi nispeten standardize edilebilmiştir. AVM'nin lokalizasyonuna göre farklar olmakla birlikte mikrocerrahinin, Gamma-Knife Işın Cerrahisinin (GKRS) ve embolizasyonun tedavi sonuçları yüzgüldürücüdür. AVM tedavisinde günümüzde esas sorunlu grup nidus çapı 40 mm'den fazla olanlardır. Bu grup AVM'ler Spetzler-Martin Evre IV ve V'in büyük bölümünü oluşturmaktadırlar.

Cerrahi sonuçların doğal seyir sonuçlarına göre anlamlı farklılık göstermediği ve tecrübeli bazı yazarların doğal izleme bıraktığı büyük AVM'lerde (nidus >40 mm), embolizasyon ve sonrasında GKRS son yıllarda kullanılmaya başlanmış bir tedavi alternatifidir.

Bu prospektif çalışmada, Marmara Üniversitesi Gamma-Knife Ünitesi'nde GK öncesi embolizasyon uygulanarak boyutları küçültülüp,

ardından GK uygulanan 89 AVM olgusunun sonuçları sunulacaktır.

GEREÇLER ve YÖNTEM

Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroşirürji Anabilim Dalı Gamma-Knife Radyocerrahi Biriminde, Ocak 1997 ve Ocak 2002 tarihleri arasında, 308 serebral arterio - venöz malformasyon (AVM) olgusuna Gamma-Knife işlemi uygulandı. Boyutları GK için uygun olmayan 89 AVM olgusunaysa embolizasyon sonrası GKRS uygulandı. Hangi olguya endovasküler cerrahi uygulanacağı hastaların çoğunluğunda embolizasyonu yapan merkez tarafından karar verildi. Embolizasyon sonrası GK endikasyon kararı ise embolizasyonu yapan merkez ile Marmara Üniversitesi Nöroşirürji ABD'nin görüş birliği sonucunda verildi.

Olgulara, Leksell stereotaktik çerçevenin uygulanması sonrası, T1-T2 ağırlıklı aksiyel ve koronal magnetik rezonans (MR) ve dijital substraksiyon anjiyografi (DSA) incelemeleri yapıldı. Elde edilen nöroradyolojik görüntüler Gamma-Knife ana bilgisayarına yüklenerek, DSA ve MR incelemeleri üzerinde Leksell Gamma-Plan (LGP 5 . 12 ; Elekta AG, İsveç) yapıldı. Gamma-Plan, nidus görünümünün her kesitte ekran üzerinde sınırlanarak elde edilen sanal alan ve hacim üzerinde yapıldı. Bu sanal nidus, boyut özelliğine göre belirli bir çevresel izodoz eğrisi ile sardırıldı. Bu yapı içine yine her olgunun boyut, komşuluk ve diğer özelliklerine göre verilecek çevresel ve maksimal ışıyım dozu belirlendi. Daha

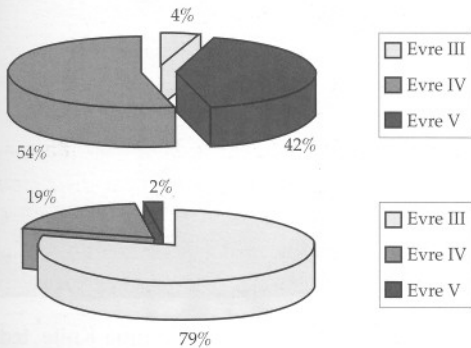
sonra, elde olunan plan uyarınca, hastalar tek seansta ışınıldı. Hastalar GK cerrahisinden 1 gün sonra evine gönderildi.

Embolizasyon uygulanan 89 olgunun 48'i (%54) kadın, 41'i (%46) erkek olup yaşları 11 ve 52 arası (ort. 31) değişiyordu. Olguların izlemeleri; 3 ayda bir MR ve 6 ayda bir DSA incelemeleri ile yapıldı. Tam iyileşme kriteri, AVM nidusunun ve boşaltıcı venöz yapılarının, anjiyografik olarak tüm sekanslarda kayıpları olarak belirlendi.

Bu çalışmada embolizasyonu ülkemizdeki çeşitli merkezlerde yapılan 89 AVM olgusunun GKRS tedavisi sonrasındaki izlem sonuçları sunulmuştur. Bu olguların embolizasyona ait komplikasyonları yada embolizasyonun büyük AVM'lerdeki başarısının test edilmesi bu çalışmanın amacı değildir.

BULGULAR

Kliniğimizde GK uygulanan 308 AVM olgusundan 89'unu GK öncesi embolizasyon uygulanan olgular oluşturmaktadırlar. GK öncesi embolizasyon uygulanan 89 AVM olgusunun, embolizasyon öncesi Spetzler dereceleri, 48'inde (%54) Gr. 5, 37'sinde (%42) Gr. 4, 4'ünde ise (%4) Gr. 3 olarak saptandı. Embolizasyon sonrası Spetzler dereceleri ise, 72'sinde (%81) Gr. 3, 17'sinde (%19) Gr. 4 olarak saptandı. (Şekil 1) Böylelikle embolizasyon öncesi boyutları GK için uygun olmayan AVM'lerin boyutları embolizasyon ile küçültülerek, AVM'ler GK için uygun boyutlara (4-40mm) getirildi. Embolizasyon uygulanan 89 AVM olgusundan 31'inin (%35) 2 yıllık, 18'inin 1 yıllık (%20), 40'ının ise (%45) 1 yıldan az anjiyografik izlemi mevcuttu.



Şekil 1: Embolizasyon uygulanan AVM olgularının embolizasyon öncesi ve sonrası Spetzler-Martin Evreleri görülmektedir.

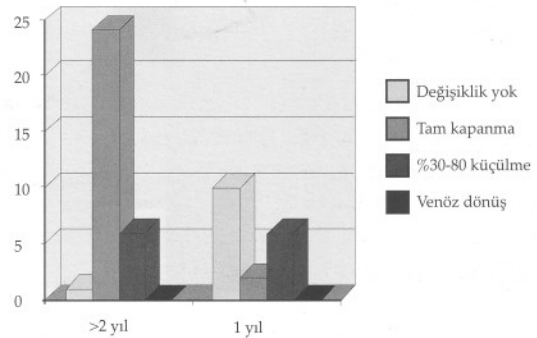
İki yıllık anjiyografik kontrolü bulunan 31 olgunun 30'unda (%97) AVM nidus boyutlarında değişiklik görüldü. AVM nidus boyutunda görülen değişiklik görülen 30 olgunun 24'ünde (%78) tam kapanma, 6'sındaysa (%19) nidus hacminde %50-80 küçülme saptandı. İki yıllık kontrolü bulunan olgulardan 1'inde (%3) AVM nidus boyutunda değişiklik görülmedi (Şekil 2).

Bir yıllık anjiyografik kontrolü bulunan 18 olgunun 8'inde (%44) AVM nidus boyutlarında değişiklik görüldü. AVM nidus boyutunda görülen değişiklik görülen 8 olgunun 2'sinde tam kapanma, 6'sındaysa nidus hacminde %30-80 küçülme saptandı. Bir yıllık kontrolü bulunan olgulardan 10'unda (%56) AVM nidus boyutunda değişiklik görülmedi.

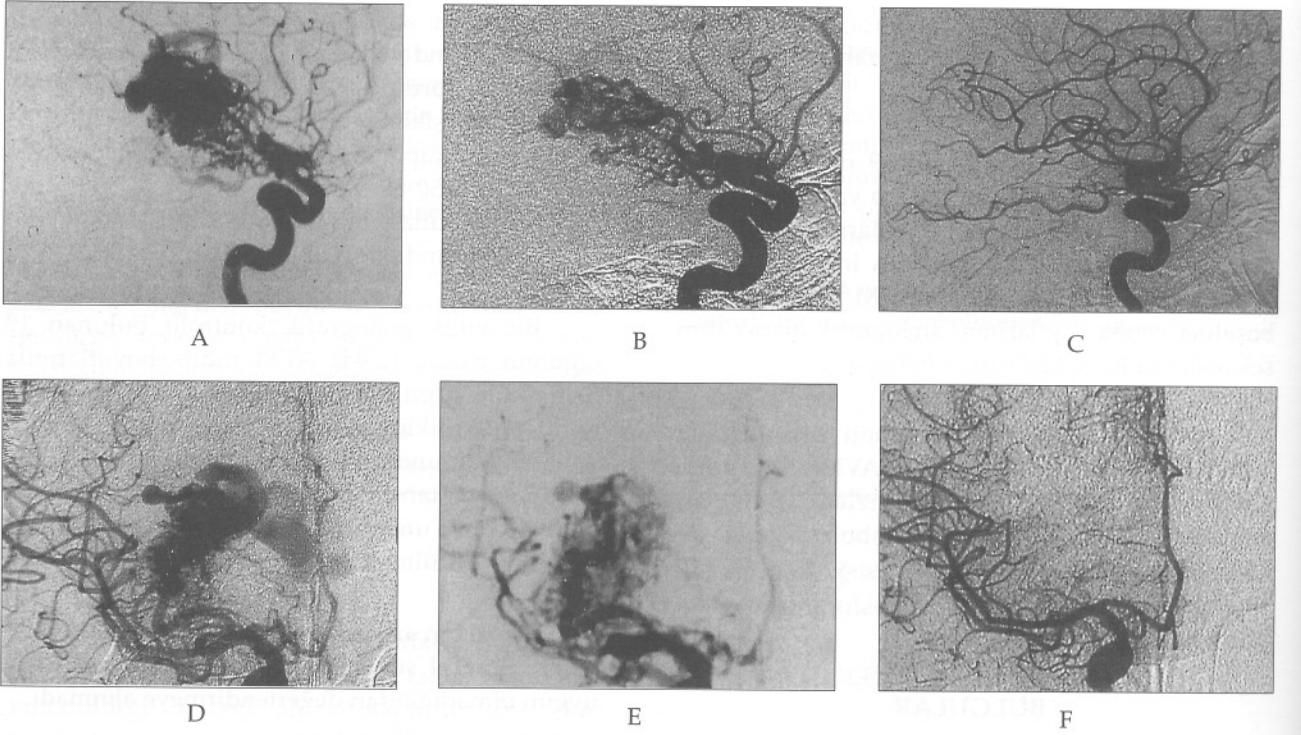
Bir yıldan az kontrolü bulunan 46 olgunun ise henüz kontrol süreleri yeterli değerlendirme için uygun olmadığından değerlendirmeye alınmadı.

Leksell Gamma-Plan' da AVM nidusları, her biri kendi özelliklerine göre belirlenen %45-%80 arasında (ort. % 58) çevresel izodoz çizgisi ile sınırlandı. Nidusa verilen maksimal ışın dozu 23,6-49,1 Gy (ort. 38,26 Gy) arası değişti. Bu ışın dozu, yine nidus boyutuna göre değişiklik göstererek, 1-17 shot (ışın atışı) (ort.7,1) olarak nidus üzerine verildi.

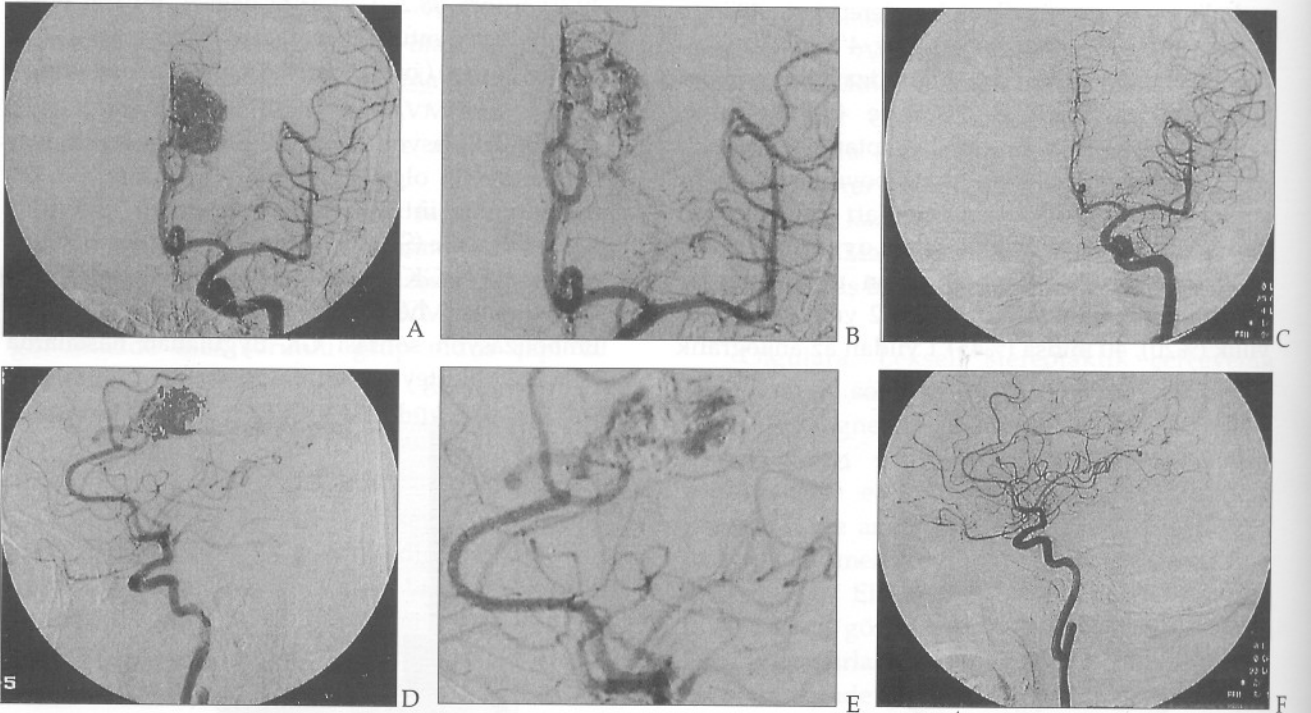
Embolizasyon sonrası GK uygulanan olgular içerisinde 1 olgu (%1.1) GK sonrası 1. yılı dolmadan intraserebral hemoraji sonrası kaybedilmiştir (Şekil 6). Tüm AVM'ler içerisinde 3 olgu (%1) GK sonrası 1. yılları dolmadan intraserebral hemoraji sonrası kaybedilmiştir. Embolizasyon sonrası GK uygulanan hastalarda kalıcı morbiditeye rastlanmamıştır.



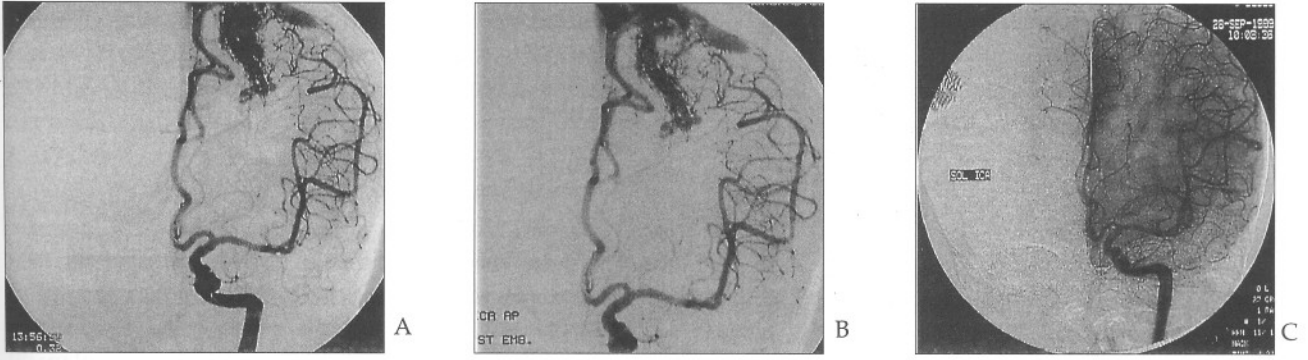
Şekil 2: Embolizasyon sonrası Gamma-Knife tedavisi uygulanan AVM'lerin birinci ve ikinci yıl izlem sonuçları



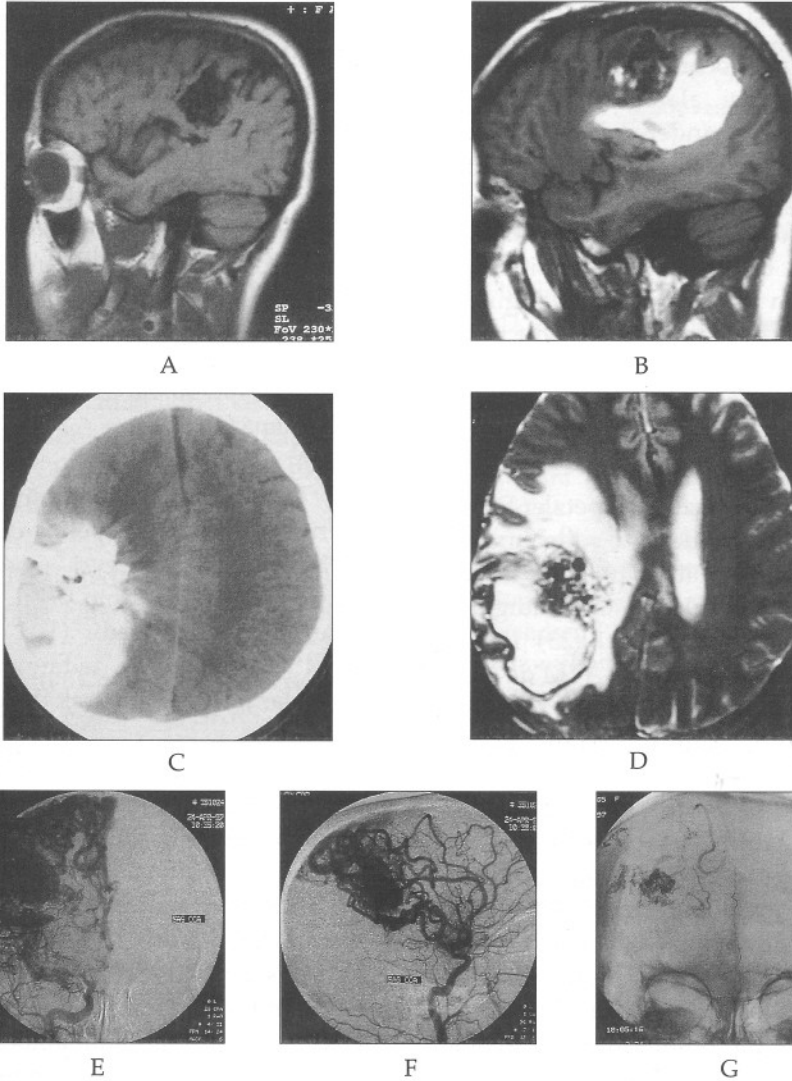
Şekil 3: Spetzler-Martin Evre IV olan AVM olgusunun embolizasyon öncesi (a), sonrası (=Gamma-Knife tedavisi esnası)(b) ve Gamma-Knife sonrası 2.yıl (c) lateral ön serebral sirkülasyon anjiyografileri görülmektedir. Aynı AVM'nin benzer adlandırma ile, embolizasyon öncesi (d), sonrası (=Gamma-Knife tedavisi esnası)(e) ve Gamma-Knife sonrası 2.yıl (f) ön-arka ön sirkülasyon anjiyografileri sunulmuştur.



Şekil 4: Spetzler-Martin Evre IV olan AVM olgusunun embolizasyon öncesi (a), sonrası (=Gamma-Knife tedavisi esnası)(b) ve Gamma-Knife sonrası 2.yıl (c) ön-arka ön serebral sirkülasyon anjiyografileri görülmektedir. Aynı AVM'nin benzer adlandırma ile, embolizasyon öncesi (d), sonrası (=Gamma-Knife tedavisi esnası)(e) ve Gamma-Knife sonrası 2.yıl (f) lateral ön sirkülasyon anjiyografileri sunulmuştur.



Şekil 5: Spetzler-Martin Evre IV AVM olgusunun embolizasyon öncesi (a), sonrası (=Gamma-Knife tedavisi esnası)(b) ve Gamma-Knife sonrası 2.yıl (c) ön-arka ön serebral sirkülasyon anjiyografileri görülmektedir.



Şekil 6: Toplam 89 hastalık önce embolizasyon sonrasında Gamma-Knife tedavisi uygulanan seri içerisinde serebral kanama nedeni ile kaybedilen tek hastanın embolizasyon öncesi (a) ve sonrası sagittal MRI (b), BBT (c) ve T2 MRI (d) tetkikleri izlenmektedir. Kanama ile gelen bu hastaya iki kez değişik merkezlerde embolizasyon uygulanmış ancak bu işlem esnasında embolizasyon materyali damar dışına taşıdığı için işlem tamamlanamamıştır. İki kanama sonrasında da cerrahi müdahaleyi kabul etmeyen bu hastaya Gamma-Knife tedavisi uygulanmış, ancak hasta kanama ile izlemin ilk yılında kaybedilmiştir. 6.e,f ve g şekilleri.

Tablo 1

	>2 yıl	>1 yıl
Değişik olmayan	1 (%3)	10 (%56)
Değişik olan	30 (%97)	8 (%44)
Tam kapanma	24 (%80)	2 (%25)
%50-80 küçülme	6 (%20)	6 (%75)
Venöz dönüş	0	0
Toplam	31 (%100)	18 (%100)

TARTIŞMA

AVM tedavisi mikrocerrahi, endovasküler cerrahi ve ışın cerrahisi alanlarının kesiştiği, hastaya AVM'nin doğal seyirinden daha nitelikli bir yaşam ve uzun yaşam süresi sağlayabilmenin ilk amaç, eldeki günümüz nöroşirürjisinin olanaklarını kullanarak AVM'nin tam kapanmasını veya eksizyonunu tüm beyin fonksiyonları koruyarak sağlamanın ise esas amaç olduğu bir alandır. Bu nedenle AVM tedavisi ekip işidir ve bu ekip her kliniğin özellikleri, her hastanın ve AVM'sinin bireysel niteliklerine göre karar vermelidir.

Nidus çapı 30 mm'den az olan Spetzler Evre 3 ve altı AVM'lerde tedavi standardize edilebilmiştir. Mikrocerrahi, GKRS ve embolizasyon sonuçları bu küçük AVM'lerde doğal seyirle karşılaştırıldığında belirgin iyilik göstermektedir. Sisti (23) 1993'te mikrocerrahi ile 3 cm'den küçük 67 AVM'de %1.5 morbidite ve 0 mortalite ile %94 total eksizyon bildirmiştir. Bu seride sadece cerrahi olarak ulaşılamaz nitelikli AVM'ler cerrahi kapsamında tutulmuştur. Küçük AVM'lerde daha yüksek doz kullanılabilirdi için LINAC, Gamma-Knife yada Proton-Işınları'nın tam AVM tıkanması sağlama olasılıkları %90'ın üzerindedir. Steiner (24), Karlson (11), Flickenger (7), Pollock (21) ve Lunsford (16) küçük AVM'lerde %85-94 arasında değişen obliterasyon oranları bildirmişlerdir. Teknolojik olanakların gelişmesi bu oranların yıllar içinde yükselmesine neden olmuştur. 126 Olguluk en az iki yıl izlemi olan hastalardan oluşan kendi serimizde, tüm AVM'lerde kapanma oranı %86, bu yazının konusu olmayan küçük AVM'lerde ise %95'dir. Endovasküler yöntem tüm AVM'lerin yalnızca %10-15'inde kalıcı tedavi sağlayabilse de

küçük AVM'ler bu oran belirgin yükselmektedir (5, 10, 13, 14, 22). Sonuçta bu AVM'lerde üç tedavi yönteminden hangisinin seçileceğini AVM'nin lokalizasyonu (örneğin derin AVM'lerde GKRS'nin öncelikle düşünülmesi gerektiği gibi) ve tedavinin uygulanacağı kliniğin koşulları belirler.

Günümüzde esas sorun nidus çapı 40 mm'den büyük, Spetzler-Martin Evre 4 ve 5 AVM'lerin tedavisindedir. Sessiz beyin alanlarında olmayan ve/veya derin venöz drenajı olan 40 mm'den büyük AVM'lerin yalnız mikrocerrahi, yalnız GKRS yada yalnız embolizasyonla tedavisinin doğal seyre göre üstünlükleri tartışmalıdır. De Oliveira (4), 1998'de sunduğu 344 olguluk 10 senelik serisinde Spetzler Evre IV ve V olguları doğal seyirlerine bırakarak izlemiştir. Fisher (6) AVM'ler için önerdiği tedavi algoritmasında tüm diğer AVM'ler için mikrocerrahi öncelikle seçerken Spetzler 4 ve 5 AVM'lerde cerrahi ilk seçilmesi gereken yöntem olarak göstermemektedir. Embolizasyon ise büyük AVM'lerde tek yöntem olarak kalıcı tedavi sağlamaktan uzaktır (15, 22, 25). GKRS ise yöntem tekniği gereği, lokalizasyonuna göre değişmekle birlikte çapı 40-45 mm üzerindeki lezyonlarda kullanılmaz (12).

Literatürde özellikle büyük AVM'lerin doğal seyirini araştıran prospektif çalışma yoktur. Tüm AVM'lerin doğal seyri gözönüne alındığında senelik kanama riskinin %4-6, mortalitenin ise %1 olduğu bildirilmektedir (1, 2, 18, 20, 26). Büyük AVM'lerin kombine tedavilerinin sonuçları bu rakamlar referans alınarak değerlendirilmelidir.

Embolizasyon ve sonrasında stereotaktik ışın cerrahisi tedavisinin kullanılması 1990 sonrasında rapor edilmeye başlanan yeni bir tedavi biçimidir. Dawson (3) 7 büyük AVM'li olguda embolizasyon + GKRS tedavisini uygulamış ve ikinci yıl izlem sonuçlarına göre AVM'lerin ikisinde total obliterasyon, diğer ikisinde ise nidus hacminde %98'den fazla azalma bildirmiştir. Kalıcı morbidite yoktur ve bir hastada embolizasyon esnasında geçici nörolojik kayıp saptanmıştır. Guo (9) 1993'te 35 büyük AVM'li hastada embolizasyon ve sonrasında GKRS tedavisi uygulamış ve ikinci sene sonunda %54'ünde total obliterasyon elde etmiştir. Bu seride, sözü edilen 35 hasta ile birlikte embolizasyon sonrasında rezidual AVM'si kalan

Spetzler 3 evreli 11 AVM olgusunda (toplam 46 hasta), 9 hastada embolizasyona bağlı 2 hastada ise Gamma-Knife tedavisine bağlı komplikasyonla karşılaşmıştır. Mathis (17) 1995'te 24 hastalık benzer seride ikinci yıl sonunda %50 oranında total obliterasyon bildirmiştir. Bu seride bir hastada (%4) Gamma-Knife tedavisine bağlı, iki hastada (%8) ise embolizasyona bağlı geçici morbidite görülmüştür. Gobin (8) 1996'da cerrahiye aday olamayacağı düşünülen yada cerrahiye kabul etmeyen 125 AVM olgusunda incelenen tedavi kombinasyonunu kullanmıştır. Olguların %59.2'si Spetzler evre 4 yada 5 olarak değerlendirilmiştir. Embolizasyon AVM'lerin %11.2'sinde tek başına tam kapanma sağlamış, %76'sında ise AVM boyutunu stereotaktik ışın cerrahisine uygun hale getirmiştir. LINAC uygulanan bu hastalarda %68 kapanma (embolizasyonla kısmi kapanma gösteren hastalarda) belirlenmiştir. Embolizasyona bağlı %1.6 mortalite ve % 12.8 morbidite rapor edilirken stereotaktik ışın-cerrahisine bağlı komplikasyona rastlanmamıştır. Miyachi (19) 2000'de yayınladığı 35 hastalık serisinde özellikle diffüz görünümdeki nidusların zorluk arzettiğini bildirmiştir. Bu çalışmada sunulan 89 embolizasyon ve GKRS tedavisi uygulanan 89 hastadan ikinci yıl sonuçları bilinen 31'inin 24'ünde (%77) tam kapanma saptanmıştır. Bir (%1.1) olgu izleminin ilk yılı içerisinde kanama nedeniyle kaybedilmiştir.

AVM'lerin GKRS ile tedavisi konusunda 1997 Ocak ayından bu yana elde edilen tecrübe ve bu çalışmada sunulan rakamlar ışığında kliniğimizde nidus çapı 4 cm'den büyük olan Spetzler evre IV ve V AVM'lerde embolizasyon ve GKRS tedavisi algoritması şekil 'de sunulmuştur.

TEŞEKKÜR

Yrd. Doç. Dr. Türker Kılıç'ın bilimsel çalışmaları Türkiye Bilimler Akademisi (TÜBA) tarafından "Üstün Başarılı Genç Bilim İnsanlarını Ödüllendirme Programı (GEBIP)" kapsamında desteklenmektedir.

İletişim Adresi: Dr Türker Kılıç
Marmara Üniversitesi Nörolojik
Bilimler Enstitüsü
PK: 53 Maltepe İstanbul 81532
Email: turkilic@turk.net
Tel: 0532 514 14 98

KAYNAKLAR

1. Barrow DL, Reisner A. Natural history of intracranial aneurysms and vascular malformations. Clin Neurosurg 40: 3-39, 1993.
2. Brown RD, Jr., Wiebers DO, Forbes G, O'Fallon WM, Piepgras DG, Marsh WR, Maciunas RJ. The natural history of unruptured intracranial arteriovenous malformations. J Neurosurg 68 (3): 352-7, 1988.
3. Dawson RC, 3rd, Tarr RW, Hecht ST, Jungreis CA, Lunsford LD, Coffey R, Horton JA. Treatment of arteriovenous malformations of the brain with combined embolization and stereotactic radiosurgery: results after 1 and 2 years. AJNR Am J Neuroradiol 11 (5): 857-64., 1990.
4. de Oliveira E, Tedeschi H, Raso J. Multidisciplinary approach to arteriovenous malformations. Neurol Med Chir (Tokyo) 38 (Suppl): 177-85, 1998.
5. Deveikis JP. Endovascular therapy of intracranial arteriovenous malformations. Materials and techniques. Neuroimaging Clin N Am 8 (2): 401-24, 1998.
6. Fisher WS, 3rd. Therapy of AVMs: a decision analysis. Clin Neurosurg 42: 294-312, 1995.
7. Flickinger JC, Pollock BE, Kondziolka D, Lunsford LD. A dose-response analysis of arteriovenous malformation obliteration after radiosurgery [see comments]. Int J Radiat Oncol Biol Phys 36 (4): 873-9, 1996.
8. Gobin YP, Laurent A, Merienne L, Schlienger M, Aymard A, Houdart E, Casasco A, Lefkopoulos D, George B, Merland JJ. Treatment of brain arteriovenous malformations by embolization and radiosurgery. J Neurosurg 85 (1): 19-28., 1996.
9. Guo WY, Wikholm G, Karlsson B, Lindquist C, Svendsen P, Ericson K. Combined embolization and gamma knife radiosurgery for cerebral arteriovenous malformations. Acta Radiol 34 (6): 600-6., 1993.
10. Karapurkar AP. Endovascular treatment of cerebral arteriovenous malformations. J Postgrad Med 38 (2): 75-8, 1992.
11. Karlsson B, Lindquist C, Steiner L. Prediction of obliteration after gamma knife surgery for cerebral arteriovenous malformations. Neurosurgery 40 (3): 425-30; discussion 430-1, 1997.
12. Kilic T, Peker S, Pamir MN. Gamma-Knife Isin Cerrahisi: Teknigi, endikasyonlari, sonuclari, sinirlari. Turk Norosirurji Dergisi 10 (2): 119-136, 2000.
13. Lasjaunias P, Manelfe C, Terbrugge K, Lopez Ibor L. Endovascular treatment of cerebral arteriovenous malformations. Neurosurg Rev 9 (4): 265-75, 1986.
14. Livingston K, Hopkins LN. Endovascular treatment of intracerebral arteriovenous malformations. Clin Neurosurg 39: 331-47, 1992.
15. Lunsford LD, Kondziolka D, Flickinger JC, Pollock BE, Lunsford LD. A dose-response analysis of arteriovenous malformation obliteration after radiosurgery [see comments]. Int J Radiat Oncol Biol Phys 36 (4): 873-9, 1996.

- of cerebral arteriovenous malformations: Part II-- Aspects of complications and late outcome. *Neurosurgery* 39 (3): 460-7; discussion 467-9., 1996.
16. Lunsford LD, Kondziolka D, Bissonette DJ, Maitz AH, Flickinger JC. Stereotactic radiosurgery of brain vascular malformations. *Neurosurg Clin N Am* 3 (1): 79-98, 1992.
 17. Mathis JA, Barr JD, Horton JA, Jungreis CA, Lunsford LD, Kondziolka DS, Vincent D, Pentheny S. The efficacy of particulate embolization combined with stereotactic radiosurgery for treatment of large arteriovenous malformations of the brain. *AJNR Am J Neuroradiol* 16 (2): 299-306., 1995.
 18. Michelsen WJ. Natural history and pathophysiology of arteriovenous malformations. *Clin Neurosurg* 26: 307-13, 1979.
 19. Miyachi S, Negoro M, Okamoto T, Kobayashi T, Kida Y, Tanaka T, Yoshida J. Embolisation of cerebral arteriovenous malformations to assure successful subsequent radiosurgery. *J Clin Neurosci* 7 Suppl 1: 82-5., 2000.
 20. Ondra SL, Troupp H, George ED, Schwab K. The natural history of symptomatic arteriovenous malformations of the brain: a 24-year follow-up assessment [see comments]. *J Neurosurg* 73 (3): 387-91, 1990.
 21. Pollock BE, Flickinger JC, Lunsford LD, Maitz A, Kondziolka D. Factors associated with successful arteriovenous malformation radiosurgery. *Neurosurgery* 42 (6): 1239-44; discussion 1244-7, 1998.
 22. Richling B, Killer M. Endovascular management of patients with cerebral arteriovenous malformations. *Neurosurg Clin N Am* 11 (1): 123-45, ix, 2000.
 23. Sisti MB, Kader A, Stein BM. Microsurgery for 67 intracranial arteriovenous malformations less than 3 cm in diameter. *J Neurosurg* 79 (5): 653-60, 1993.
 24. Steiner L, Lindquist C, Adler JR, Torner JC, Alves W, Steiner M. Clinical outcome of radiosurgery for cerebral arteriovenous malformations [see comments]. *J Neurosurg* 77 (1): 1-8, 1992.
 25. Valavanis A, Yasargil MG. The endovascular treatment of brain arteriovenous malformations. *Adv Tech Stand Neurosurg* 24: 131-214, 1998.
 26. Wilkins RH. Natural history of intracranial vascular malformations: a review. *Neurosurgery* 16 (3): 421-30, 1985.